

02?

So ves

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

Intraglobin F

Интраглобин Ф

### 2. Количествен и качествен състав

#### 6.1 Лекарствено вещество

Human normal immunoglobuline G for intravenous use (IVIg).

#### 2.2 Количествен състав

1 ml разтвор съдържа:

- *активна съставка:*

Human plasma protein 50 mg/l, от който immunoglobulin IgG е 95%.

Разпределението на IgG субкласовете е определено около 62% (IgG1), 34% (IgG2), 0,5% (IgG3) и 3,5% (IgG4).

Съдържанието на IgA в краен продукт е ограничено до  $\leq 2,5$  mg/ml.

### 3. Лекарствена форма

Разтвор за интравенозна инфузия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

##### Заместващо лечение

Синдроми на първични имунодефицити:

- вродена агамаглобулинемия и хипоагамаглобулинемия
- обикновен вариращ имунодефицит
- тежки комбинирани имунодефицити

Вторична хипоагамаглобулинемия при пациенти с мултиплен миелом и хронична лимфоцитна левкемия с рецидивиращи инфекции.

Деца с вроден СПИН с повтарящи се бактериални инфекции.

##### Имуномодулиращ ефект

Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТП) при възрастни или деца с висок риск от кръвоизлив или преди хирургични интервенции за корекция на броя тромбоцити.

Болест на Кавасаки.

##### Алогенна костно-мозъчна трансплантация

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозата и начинът на приложение зависят от показаниято. При заместващо лечение дозата трябва да е съобразена с индивидуалните особености на

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-11895/22.11.05
№15/09.11.2005	
ОПОШЕБИТ-В	



всеки пациент в зависимост от фармакокинетичния и клиничния отговор. Следните дозировки са дадени като препоръка:

Заместващо лечение при първични имунодефицити:

С дозировката трябва да се постигне постоянно ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) от 4- 6 g/l. Три до шест месеца са необходими след началото на лечението за постигане на равновесието.

Необходимата доза за постигане на постоянно ниво от 4- 6 g/l е от 2-8 g/l (0,1 — 0,4 g)/kg телесно тегло (т. т.) на интервали от месец. Приложението може да бъде повишено до 16 ml (0,8 g)/kg т. т. или по-често, ако постигнатото ниво на IgG в кръвта не е достатъчно или ако понижаването е особено бързо.

Постоянните нива трябва да се мерят за да се коригира дозата и интервала на приложение.

Заместващо лечение при хронична лимфоцитна левкемия и мултиплен миелом с тежка вторична хипогамаглобулинемия и рецидивиращи инфекции; заместващо лечение при деца със СПИН и рецидивиращи инфекции:

2-8 ml (0,1 — 0,4 g)/kg телесно тегло (т. т.) на интервали от месец за да се възстановят патологичните ниски нива на IgG в нормални стойности. Приложението може да бъде повишено до 16 ml (0,8 g)/kg т. т. или по-често, ако постигнатото ниво на IgG в кръвта не е достатъчно или ако понижаването е особено бързо.

Идиопатична тромбоцитопенична пурпура:

За лечение в остра фаза 16-20 ml (0,8 — 1,0 g)/kg т. т. първи ден, същата доза ако е необходимо да се повтори на втори и трети ден или 8 ml (0,4 g)/kg т. т. дневно за два до пет дни. Лечението може да бъде повторено, ако се появят рецидиви.

Болест на Кавасаки

32 — 40 ml (1,6 — 2,0 g)/kg т. т. трябва да се приложи в отделни дози за два до пет дни или 40 ml (2,0 g)/kg т. т. като еднократна доза. Пациентите трябва да получават едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина.

Алогенна костно-мозъчна трансплантация:

Лечението с интравенозен имуноглобулин може да се използва като част от поддържащото лечение и след трансплантация.

За лечение на инфекции и профилактика на реакцията на отхвърляне на присадка дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди на пациента. Обикновено началната доза е 10 ml (0,5 g)/kg т. т./седмично, началото е 7 дни преди трансплантация и до 3 месеца след трансплантация. При персистираща липса на производство на антитела се препоръчва доза 10 ml (0,5 g)/kg т. т./месечно докато не се възстанови нормалното ниво.



Препоръките за дозировка са представени на следната таблица:

Показание	Доза	Честота на инфузия
Заместващо лечение при първичен имунодефицит	0,1 – 0,4 g/kg	Всяка 2-4 седмица до получаване на постоянно IgG ниво най-малко 4-6 g/l
Заместващо лечение при първичен имунодефицит	0,1 – 0,4 g/kg	Всеки месец до получаване на постоянно IgG ниво най-малко 4-6 g/l
Деца със СПИН	0,1 – 0,4 g/kg	Всяка 2-4 седмица до получаване на постоянно IgG ниво най-малко 4-6 g/l
Имуномодулация: Идиопатична тромбоцитопенична пурпура  Болест на Кавасаки	0,8-1 g/kg или 0,4 g/kg 1,6 2 g/kg  или 0,4 g/kg	1-ви ден, възможно е да се повтори на 2-ри и 3-ти ден за 2-5 ден Няколко дози за 2-5 дни заедно с ацетилсалицилова киселина  Един ден заедно с ацетилсалицилова киселина
Алогенна костно-мозъчна трансплантация: Лечение на инфекции и профилактика на реакцията на отхвърляне на присадка  Персистиращо липса на производство на антитела	0,5 g/kg  0,5 g/kg	Всяка седмица от ден 5-ми до 3 месеца след трансплантация  Всеки месец до възстановяване на нивото на антителата

#### Начин на приложение

Intraglobin F трябва да бъде затоплен на стайна или телесна температура преди употреба.

Intraglobin F трябва да се инфузира интравенозно с начална скорост не по-висока от 1,4 ml/kg/h за 10 минути.

Ако се понася добре, скоростта на приложение може постепенно да се повиши до максимум 40 капки за минута (съответства до 1,9 ml/min) за останалата част от инфузията.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към съставките.

Свръхчувствителност към хомоложни имуноглобулини, особено в редки случаи на IgA дефицит, когато пациентът има антитела срещу IgA



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Някои тежки нежелани реакции могат да бъдат свързани със скоростта на инфузия. Препоръчаната скорост на инфузия, представена в “4.2 Дозировка и начин на приложение” трябва да бъде строго спазвана. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани и внимателно наблюдавани за наличие на някои симптоми по време на целия период на инфузия.

Някои нежелани реакции могат да се появят по-често:

- в случай на висока скорост на инфузия,
- при пациенти с хипо- или агамаглобулинемия с или без IgA дефицит,
- при пациенти, които получават човешки нормален имуноглобулин за пръв път или в редки случаи, когато човешки нормален имуноглобулин се сменя или когато има продължителен интервал от предшестваща инфузия.

Истинските реакции на свръхчувствителност са редки. Те могат да се появят в много редки случаи на липса на IgA с анти-IgA антитела.

Рядко човешкият нормален имуноглобулин може да индуцира понижаване на кръвното налягане с анафилактична реакция, дори при пациенти, които са понесли предшестващо лечение с човешки нормален имуноглобулин.

Потенциалните усложнения могат да се избегнат като:

- пациентите не са чувствителни към човешки нормален имуноглобулин като продуктът се инжектира бавно (0,024 ml/kg т. т./min)
- пациентите внимателно се мониторират за симптоми на нежелани реакции по време на целия период на инфузия. Пациентите, които за пръв път получават имуноглобулин, пациентите, които преминават от един на друг имуноглобулинов продукт или когато има дълъг период от време от предшестващата инфузия, трябва да се мониторират по време на първата инфузия и първият час след първата инфузия, за да се установят потенциалните нежелани реакции. Всички останали пациенти трябва да се наблюдават най-малко 20 минути след приложението.
- Съдържанието на глюкоза (0,5 g/g IgG) се взема в предвид при пациенти с латентен диабет (когато може да се прояви латентна глюкозурия), диабет или при пациенти на диета с ниска захар.

Има клинични доказателства за връзката между приложението на интравенозен имуноглобулин и тромбоемболични усложнения като миокарден инфаркт, инсулт, белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза, за които се предполага, че са свързани с относителното повишаване на кръвния вискозитет поради високата концентрация на имуноглобулини при пациенти с риск. Трябва внимателно да се предписват и инфузират интравенозни имуноглобулини при пациенти с наднормено тегло и при пациенти с наличие на рискови фактори за тромботични усложнения (като напреднала възраст, хипертония, диабет и анамнестични



данни за съдова болест или тромботични усложнения, пациенти с придобити или вродени тромботични нарушения, пациенти с продължителни периоди на имобилизация, пациенти със силно изразена хиповолемия, пациент със заболявания при които е повишен вискозитетът на кръвта).

Докладвани са случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти, получавали интравенозно имуноглобулиново лечение. В повечето случаи рисковите фактори са идентифицирани, като съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, наднормено тегло, едновременна употреба на нефротоксични лекарства или възраст над 65 години.

В случай на бъбречно увреждане интравенозното приложение на имуноглобулин трябва да се прекрати.

Докато съобщенията за бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност са свързани с използването на много от лицензираните интравенозни имуноглобулини, тези съдържащи сукроза като стабилизатор са по-голяма част от тях. При пациенти с риск трябва да се има предвид използване на интравенозни имуноглобулинови продукти без сукроза.

При пациенти с риск за остра бъбречна недостатъчност или тромбоемболични усложнения, интравенозните имуноглобулини трябва да се прилагат с минимална скорост на инфузия и най-ниската възможна доза.

При всички пациенти интравенозното приложение на имуноглобулини изисква:

- Адекватна хидратация преди да започне инфузията на интравенозния имуноглобулин,
- Мониторинг на диурезата,
- Мониторинг на серумните креатининови нива,
- Избягване едновременното използване на бримкови диуретици.

В случай на нежелана реакция трябва да се намали скоростта на приложение или да се спре инфузията. Необходимото лечение зависи от естеството и тежестта на нежеланата реакция.

В случай на шок трябва да бъде приложено стандартно лечение на шок.

Стандартните предпазни мерки за предпазване от инфекции след употреба на лекарства, произведени от човешка кръв или плазма включва подбор на дарителите, скрининг на отделните дарявания и сборните плазми (пулове) за специфични маркери на вируси и включване на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв не могат напълно да се изключат инфекциозни заболявания, поради предаване на инфекциозни причинители. Това се отнася също и за организми от неизвестен за сега произход.

Предприетите мерки са ефективни за обвитите вируси като човешкия имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В вирус (HBV) и хепатит С вирус



(HCV). Тези предпазни мерки имат ограничена стойност по отношение на не-обвитите вируси като хепатит А вирус (HAV) и parvo B19.

Епидемиологичната оценка на клиничния опит с имуноглобулини показва липса на инфекции с хепатит А или парво В19, поради наличието на защитни антитела срещу тези инфекции, които се съдържат в продукта.

В интерес на пациентите се препоръчва всеки път, когато се прилага Intraglobin F да се регистрира името и партидният номер на продукта в документацията.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействия**

##### Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулин може да увреди за период от най-малко 6 седмици до три месеца ефикасността на живи атенюирани вирусни ваксини като морбилна, против рubeола, заушка и варицела. След приложение на този продукт, трябва да измине интервал от 3 месеца преди да се направи имунизация с живи атенюирани ваксини. В случай на морбили това увреждане може да продължи до една година.

Следователно на пациентите, имунизирани с морбилна ваксина трябва да се провери имунният статус.

##### Взаимодействие с лабораторни изследвания

След инжектиране на имуноглобулин преходното повишаване на различни пасивно пренесени антитела в кръвообращението на пациентите може да доведе до псевдоположителни резултати при серологично изследване.

Пасивно пренесените антитела към еритроцитни антигени, напр. А, В и D могат да повлияят някои серологични тестове за еритроцитни алоантитела (напр. тест на Кумбс), брой ретикулоцити и хаптоглобин.

#### **4.6 Употреба по време на бременност и кърмене**

Безопасността на този продукт при прилагане по време на бременност при хора не е установена в контролирани клинични проучвания и следователно трябва да се прилага внимателно при бременни и кърмещи жени. Клиничният опит с имуноглобулини показва, че не се очакват увреждащи въздействия върху протичането на бременността, върху плода и новороденото.

Имуноглобулините се екскретират в кърмата и могат да доведат до предаване на защитни антитела в новороденото.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни, че имуноглобулинът може да увреди способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани реакции**



Понякога могат да се появят нежелани реакции като втрисане, главоболие, повишена температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и лека болка в гърба.

Рядко имуноглобулините могат да причинят внезапно понижаване на кръвното налягане и в изолирани случаи анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал данни за свръхчувствителност при предшестващо приложение.

Рядко са наблюдавани обратим асептичен менингит, изолирани случаи на обратима хемолитична анемия/хемолиза и редки случаи на преходни кожни реакции.

Наблюдавани са случаи на повишаване на серумните креатинови нива и/или остра бъбречна недостатъчност.

Много рядко: Тромбоемболични реакции като миокарден инфаркт, инсулт, белодробен емболизъм, дълбоки венозни тромбози.

Информация за инфекциозния риск вижте точка 4.4.

#### 4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до претоварване на циркулацията и хипервискозитет, особено при рискови, включващи пациенти в напреднала възраст и при пациенти с бъбречно увреждане.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Immune sera and immunoglobulins: normal human, for intravenous administration

ATC code: J06BA02

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа главно IgG антитела, присъстващи в нормалната популация. Продуктът обикновено се приготвя от сборен материал от не по-малко от 1000 дарители. Intraglobin F съдържа разпределението на IgG субкласове пропорционално до това в нативната човешка плазма. Адекватни дози от този лекарствен продукт могат да възстановят патологично ниските IgG нива до нормални стойности.

Механизмът на действие при други показания освен заместващо лечение не е напълно изяснен, но включва имуномодулиращи ефекти.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

Човешкият нормален имуноглобулин е незабавно и напълно бионаличен в кръвообращението на приемателя след интравенозно приложение. Той се разпределя относително бързо между плазмата и екстрацелуларната течност, след приблизително 3 – 5 дни се постига равновесие между интра- и екстраваскуларното пространство.

Intraglobin F има време на полуживот около  $21,6 \pm 1,8$  дни при здрави доброволци. Този полуживот варира между отделните пациенти особено при тези с първичен имунен дефицит.

IgG и IgG-комплексите се разграждат в клетките на ретикулоендотелната система.



4

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Имуноглобулините са нормални съставки на човешкото тяло. При животни изследването за остра токсичност не е уместно тъй като високите дози водят до претоварване на кръвообращението. Изследванията за хронична токсичност и ембрио-фетална токсичност са неприложими поради индукция и взаимодействие с образуваните антитела. Ефектите на лекарственият продукт върху имунната система на новороденото не са проучвани.

Тъй като клиничният опит не представя данни за туморогенни и мутагенни ефекти на имуноглобулините, експерименталните проучвания особено в хетероложни видове не се считат за необходими.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Glucose monohydrate, Sodium chloride, Water for injection.

### 6.1 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Intraglobin F е съвместим с физиологичен разтвор. Не трябва да се добавят други препарати към Intraglobin F, тъй като всяка промяна в електролитната концентрация или рН могат да доведат до преципитация или денатурация на протеините.

### 6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 2 години.

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Продуктът не трябва да се използва след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

Intraglobin F трябва да се съхранява при температура от +2 °C до +8 °C, защитен от директна светлина.

Да не се замразява.

Разтворът трябва да се прилага веднага след отваряне на опаковката.

### 6.5 Данни за опаковката

Intraglobin F се предлага в стъклени ампули от 5ml, 10 ml и 20 ml, и в стъклени флакони от 50 ml, 100 ml и 200 ml всеки.

### 6.6 Указания за употреба

Продуктът трябва да бъде затоплен на стайна или телесна температура преди употреба.

Парентералните лекарства трябва да бъдат инспектирани визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение.

Да не се използват разтвори, които са мътни или имат утайка.

Всяко неизползвано количество трябва да бъде унищожено поради риск от бактериално замърсяване.





**7. Производител на лекарственото средство**

**Biotest Pharma GmbH**

Landsteinerstrasse 5

D-63303 Dreieich

Germany

Tel.: ++49- 6103/801-0

Fax: ++49- 6103/801-150

**8. Първа регистрация на лекарственото средство**

**9. Списък на страните в които е регистрирано лекарственото средство**

**10. Дата на последна редакция на кратката характеристика на продукта  
септември 1997**

